Münster 1935 No 46 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber den Einfluss des Dijodtyrosins auf die Sauerstoffzehrung im überlebenden Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Hugo Euker, Zahnarzt
aus Schwerte / Ruhr

1934

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

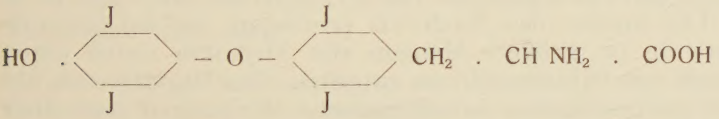
Meinen lieben Eltern!

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Ueber den Einfluß des Dijodtyrosins auf die Sauerstoffzehrung im überlebenden Gewebe

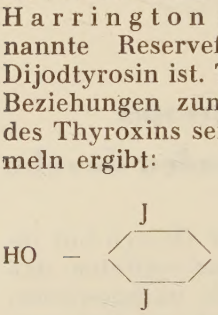
In den ersten Anfängen der Erforschung der Drüsen mit innerer Sekretion wurde allgemein die Anschauung vertreten, daß eine Drüse nur ein Hormon bildet. Später wurde nachgewiesen, daß es innere Drüsen gibt, die gleichzeitig mehrere Hormone liefern, von denen jedes seine besondere physiologische Bedeutung hat. Es sei hier nur auf die Hypophyse hingewiesen. Es galt jetzt, die Wirkungsweise eines jeden einzelnen Hormons derselben Drüse zu zerlegen und besonders auch ihre gegensätzliche Wirkung zu untersuchen. Auch für die Schilddrüse wurde bis in die jüngste Zeit nur ein Hormon angenommen, das von Harrington und Bargar[1]) als Reinsubstanz dargestellt und in seiner chemischen Konstitution sichergestellt wurde. Dieses Hormon ist das Thyroxin; es enthält vier Jodatome im Molekül, die nach folgender Formel angeordnet sind:



Bei der Analyse der jodhaltigen Verbindungen der Schilddrüse, die von Kendall und Simonsen[2]) und Harrington und Randall[3]) durchgeführt wurde, stellte es sich heraus, daß nur ein Teil des Jodgehaltes der Schilddrüse in Form von Thyroxin vorliegt. Nach Kendall und Simonsen sind es nur 14 % des Gesamtjodgehalts der Schilddrüse. Diese große Differenz zwischen dem „aktiven" und dem Gesamtjod deutete man in der Weise, daß die Schilddrüse physiologischer Weise über einen großen Vorrat von Reservejod verfügt, damit sie

[1]) Harrington und Bargar: Biochem. Journ. 21, 169, 1927.
[2]) Kendall und Simonsen: J. of biochem. 80, 357, 1928.
[3]) Harrington und Randall: Biochem. J. 23, 363, 1929.

jederzeit in der Lage sei, bei hohem Thyroxinbedarf das Thyroxin aufzubauen. Wie das Leberglykogen ein Depotzucker ist, so dachte man sich auch das jodhaltige Kolloid der Schilddrüse als Vorratsform des Schilddrüsensekrets. Schließlich gelang Harrington und Randall[3]) der Nachweis, daß die sogenannte Reserveform des Schilddrüsensekrets ausschließlich Dijodtyrosin ist. Tatsächlich hat das Dijodtyrosin chemisch nahe Beziehungen zum Thyroxin, sodaß es sehr wohl die Vorstufe des Thyroxins sein könnte, wie sich durch Betrachtung der Formeln ergibt:



Es muß zugegeben werden, daß die Zusammenschweißung von zwei Dijodtyrosinmolekülen zum Thyroxinmolekül ein verwikkelter chemischer Vorgang ist und eine spezifische Zelleistung nur der Schilddrüse sein müßte. Vorbedingung wäre, daß bei einem Dijodtyrosinmolekül die ganze Alaningruppe abgespalten und der Benzolkern in der Para-Stellung zur Phenolgruppe oxydiert würde. Nach Abelin[4]) ist die Bezeichnung des Dijodtyrosin als „Vorstufe für das Thyroxin" nicht haltbar, weil man von der Vorstufe eines Fermentes und auch Hormons erwarten müßte, daß sie unwirksam ist. Nach den Untersuchungen von Abelin[5]) trifft das aber für das Dijodtyrosin durchaus nicht zu. Abelin konnte den Nachweis erbringen, daß der Organismus imstande ist, größere Mengen von Thyroxin durch einen Ueberschuß von Dijodtyrosin zu entgiften. Das Dijodtyrosin übt nach ihm gewissermaßen antagonistische Wirkungen gegenüber den Hauptsymptomen des Hyperthyreoidismus aus. Der erhöhte Grundumsatz und die Unfähigkeit zur Leberglykogenbildung nach Darreichung von Thyroxin, sowie die Uebererregbarkeit werden nach Abelin und Mitarbeiter[6]) durch Dijodtyrosinbehandlung wieder zur Norm zurückgeführt, bezw. stark abgeschwächt. Diese tierexperimentellen Erfahrungen wurden auch bei der Anwendung des Dijodtyrosins beim Morbus Basodowii beim

---

[4]) Abelin: Klin. Wo. 10, 2205, 1931.

[5]) derselbe: Biochem. Z. 233, 483, 1931; Klin. Wo. 10, 2301, 1931; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 88, 528, 1933.

[6]) derselbe und Wegelin: Klin. Wo. 11, 2103, 1932.
derselbe: Biochem. Z. 233, 483, 1931.

Menschen bestätigt. Nach den Erfahrungen von Morawitz,[7]) Commerell,[8]) Schurmeyer und Wissmann[9]) und Günther[10]) wird nach Dijodtyrosingaben der gesteigerte Grundumsatz oft gesenkt. Die Tachycardie wird geringer, und eine allgemeine Besserung des Zustandes ist die Folge. Die typische Dijodtyrosinwirkung entspricht nicht der einfachen Jodwirkung, vielmehr muß die Wirkung auf das intakte Dijodtyrosinmolekül bezogen werden. Nach der Annahme von Abelin ist das Dijodtyrosin neben dem Thyroxin ein Hormon der Schilddrüse. Beide Hormone sind Antagonisten, die in einem bestimmten Mischungsverhältnis genau zueinander ausbalanciert sind. Ueberwiegt der Thyroxinanteil, dann treten die Erscheinungen der Hyperthyreose auf, die durch Darreichung von Dijodtyrosin wieder ausgeglichen werden. Ist das Dijodtyrosin der Antagonist des Thyroxins, so müßte man erwarten, daß es den Grundumsatz des normalen Tieres senkt, da ihn ja das Thyroxin steigert. Weder Abelin[11]) noch Commerell[12]) konnten irgend welche Wirkung des Dijodtyroxins auf den Grundumsatz feststellen, während Rapport und Canzanelli[13]) beim Hund eine Erhöhung des Grundumsatzes beobachteten. De Caro und Giani[14]) untersuchten erneut die Wirkung des Dijodtyrosins auf den Grundumsatz und zwar an der Ratte und fanden bei gewissen Dosen von Dijodtyrosin zunächst eine gewisse Steigerung des Grundumsatzes, der eine merkliche Verminderung (26—11 %) folgt. Dies würde zu der Annahme berechtigen, daß das Dijodtyrosin wenigstens in dieser zweiten Phase seiner Wirkung ein Antagonist des Thyroxins sein kann.

Die Stoffwechselsteigerung des Thyroxins und zwar besonders die Oxydationssteigerung hat sich auffallender Weise bisher an überlebenden Organen und Zellen erst in allerjüngster Zeit nachweisen lassen. Die Mißerfolge der zahlreichen Unter-

---

[7]) Morawitz: Therapie d. Gegenwart 3, 224, 1931.

[8]) Commerell: Münch. med. Wo. 1931, Nr. 33, S. 1386; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 165, 169, 1932.

[9]) Schurmeyer u. Wissmann: Klin. Wo. 1932, Nr. 16, S. 673.

[10]) Günther: ebenda 1933, Nr. 22, S. 625.

[11]) Abelin: Biochem. Z. 138, 161, 1923.

[12]) Commerell: l. c.

[13]) Rapport u. Canzanelli: Amer. J. Physiol. 97, 553, 1931. dieselben: ebenda 103, 279, 1933.

[14]) De Caro u. Giani: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 173, 398, 1933.

sucher waren, wie die Arbeiten von Dickel[15]) und Wulff[16]) aus dem hiesigen Institut gezeigt haben, darauf zurückzuführen, daß die Untersucher zu hohe Thyroxinkonzentrationen zur Anwendung brachten, die den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe unbeeinflußt lassen oder ihn zumeist sogar stark hemmen. Das Thyroxin führt nur dann zu einer Oxydationssteigerung, wenn es in genügender Verdünnung vorliegt. Die optimal steigernde Wirkung liegt bei allen Organen und allen untersuchten Oxydationen einheitlich in einem Konzentrationsbereich von 1.10^{-16} bis 1.10^{-14} Thyroxin. Die Steigerungen betragen hier durchschnittlich 30 % bis maximal 80 %. In höheren Konzentrationen läßt die Anregung der Oxydationswirkung nach und schlägt dann in eine Hemmung um, die bei einer Verdünnung von 1.10^{-10} bereits immer vorhanden ist.

Die Einwirkung von Dijodtyrosin auf biologische Oxydationsvorgänge in überlebendem Gewebe sind bisher nie Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Diese Lücke in unseren Kenntnissen soll in der vorliegenden Arbeit ausgefüllt werden. Die Versuchsanordnung entsprach der im hiesigen Institut üblichen.

Ueber die Stoffwechselwirkung von Dijodtyrosin liegen bereits einige Untersuchungen aus dem hiesigen Institut vor. Es handelte sich dabei um die Beeinflussung von anaeroben intermediären Stoffwechselvorgängen. Ploenes[17]) untersuchte den Einfluß des Dijodtyrosins und Thyroxins auf die Dehydrierungsvorgänge und zeigte, daß die Wirkung des Dijodtyrosins in den gleichen Konzentrationen keineswegs antagonistisch gegen die Thyroxinwirkung gerichtet ist. Wohl aber lassen sich hohe Konzentrationen von Dijodtyrosin gegen niedere Konzentrationen von Thyroxin als Gegenmittel anwenden.

Fromm[18]) prüfte den Einfluß des Thyroxins und Dijodtyrosins auf den anaeroben Kohlenhydratabbau im Gewebe. Es zeigte sich, daß beim Zuckerabbau wie auch im Phosphatstoffwechsel (vgl. Helmert[19]) das Dijodtyrosin im allgemeinen nicht als Antagonist des Thyroxins wirkt, nur bei bestimmten Konzentrationen läßt sich eine Wirkung in entgegengesetzter Richtung nachweisen.

---

[15]) Dickel: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933
[16]) Wulff: ebenda 1933.
[17]) L. Ploenes: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.
[18]) Fromm: Inaugural-Dissertation, Münster, in Vorbereitung.
[19]) Helmert: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

Versuchsserie I.

Bei der Untersuchung der Sauerstoffzehrung an überlebendem Gewebe wird im allgemeinen in der Weise vorgegangen, daß man die aufgenommene Sauerstoffmenge mißt, die das fein zerschnittene Gewebe in einer geeigneten Suspensionsflüssigkeit — Tyrode — Phosphatpufferlösung — aufnimmt. Die im Gewebe enthaltenen Nährstoffe werden dabei unter Aufnahme von Sauerstoff oxydiert. Sie reichen aus, um einen genügenden Sauerstoffverbrauch des Gewebes zu gewährleisten. Um den Abbau bestimmter Verbindungen zu prüfen, müssen diese dem Gewebe hinzugefügt werden. Durch Vermehrung der oxydablen Substanzen tritt eine verstärkte Sauerstoffaufnahme ein. Das ist der Fall bei Zusatz von Milchsäure in Form von Natrium-Laktat, Glykogen, bernsteinsaurem Natrium, Hexosediphosphat und vielen anderen Verbindungen.

In den folgenden Versuchen wurde die Einwirkung von verschiedenen Konzentrationen von Dijodtyrosin auf die Sauerstoffatmung in überlebendem Skelettmuskelgewebe untersucht. Die Untersuchungen wurden auf einen Konzentrationsbereich von 1.10^{-4} bis herunter auf 1.10^{-20} ausgedehnt, da sich vor allem durch die Untersuchungen von Dickel und Wulff gezeigt hatte, daß die Wirkung von Thyroxin, das nach Abelin als Antagonist des Dijodtyrosins angesehen wird, bereits in extrem hohen Verdünnungen nachweisbar ist. Als Versuchsmaterial wurde die Skelettmuskulatur von Frosch, Pferd und Kalb verwendet. Zu jeder Versuchsreihe diente die Muskulatur des gleichen Tieres, da verschiedene Tiere derselben Art individuelle Konzentrationsempfindlichkeit aufweisen und so die Wirkungskurve des Dijodtyrosins nicht einheitlich ist.

In Tabelle 1 sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt.

Es ergab sich, daß die Dijodtyrosinwirkung beim Skelettmuskel der drei verschiedenen Tierarten nicht gleich ist. Es soll deshalb der Verlauf der Dijodtyrosinwirkung für jedes Tier getrennt besprochen werden. Mittelwerte lassen sich so naturgemäß nicht aufstellen.

Der Einfluß des Dijodtyrosins ist bereits in der stärksten Verdünnung von 1.10^{-20} deutlich nachweisbar. Sie findet in einer Hemmung der Sauerstoffaufnahme ihren Ausdruck, die besonders beim Froschmuskel sehr stark ist. Mit ansteigender Konzentration läßt in allen Fällen die Hemmung nach und

Tabelle 1

Skelettmuskel, ohne Zusatz

Versuch 1: Frosch, Versuch 2: Pferd, Versuch 3: Kalb

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2 : % v. Kontrollvers.		
	1	2	3	1	2	3
Kontrolle	199	226	146	100	100	100
1.10^{-20}	133	192	140	67	85	96
1.10^{-19}	157	179	134	79	79	92
1.10^{-18}	158	202	143	80	89	98
1.10^{-17}	173	205	151	87	91	104
1.10^{-16}	163	203	156	82	90	107
1.10^{-15}	189	179	142	95	79	97
Kontrolle	200	193	111	100	100	100
1.10^{-14}	220	156	81	110	81	73
1.10^{-13}	235	159	112	117	82	101
1.10^{-12}	205	162	118	102	84	106
1.10^{-11}	226	176	119	113	91	107
1.10^{-10}	230	169	125	115	88	112
1.10^{-9}	133	183	140	67	95	126
Kontrolle	200	172	125	100	100	100
1.10^{-8}	127	175	122	63	102	98
1.10^{-7}	137	166	101	69	96	81
1.10^{-6}	136	184	120	68	107	96
1.10^{-5}	141	176	107	71	102	86
1.10^{-4}	115	156	109	57	90	87

schlägt beim Frosch bei der Konzentration 1.10^{-14} in eine Förderung um, die bei 1.10^{-13} ein Maximum hat. Mittlere Konzentrationen von 1.10^{-14} bis 1.10^{-10} steigern beim Froschmuskel die Sauerstoffzehrung, bei einer Konzentration von 1.10^{-9} sinkt die Sauerstoffaufnahme plötzlich sehr stark ab und zwar um annähernd 50 %. In höheren Konzentrationen bleibt dann die Sauerstoffzehrung weiterhin stark vermindert. Die Konzentrationen von 1.10^{-9} bis 1.10^{-5} sind annähernd gleichwirksam. Erst bei der höchsten von uns angewendeten Konzentration von 1.10^{-4} sinkt dann die Sauerstoffatmung auf ihren tiefsten Wert. Im großen und ganzen läßt sich von dem Dijodtyrosin sagen, daß die Hemmungen der Sauerstoffzehrung stark vorwiegen. Den maximalen Steigerungen von 17% stehen maximale Hemmungen von 43% gegenüber. Bei der Pferdemuskulatur überwiegen die Hemmungen. Die Sauerstoffaufnahme ist hier nur bei hohen Konzentrationen leicht angeregt, während das beim Froschmuskel schon bei mittleren Konzentrationen (1.10^{-14} bis 1.10^{-10}) der Fall ist. Kalbsmuskulatur reagiert wesentlich

schwächer auf Dijodtyrosin als die Muskulatur von Frosch und Pferd. In starken Verdünnungen sind nennenswerte Einwirkungen nicht feststellbar. Ein Absinken der Sauerstoffwerte größeren Ausmaßes liegt nur bei der Konzentration 1.10^{-14} vor (27%). Von 1.10^{-13} ab gehen dann die Sauerstoffwerte ständig in die Höhe bis zu einem Maximum bei 1.10^{-9} mit einer Steigerung von 26%. In höheren Konzentrationen treten nur Verschlechterungen der Sauerstoffzehrung auf, die aber weit geringer sind als beim Froschmuskel.

Wirkt das Dijodtyrosin dem Thyroxin entgegengesetzt? Ist das Dijodtyrosin, wie Abelin meint, als ein Antagonist des Thyroxins anzusehen? Besteht die Annahme Abelin's zu Recht, dann müßte man erwarten, daß bei annähernd gleichen Konzentrationen das Dijodtyrosin den Stoffwechsel in umgekehrter Richtung beeinflußt wie das Thyroxin. Aus den Versuchen von Dickel und Wulff geht hervor, daß das Thyroxin die Oxydationen in einem Konzentrationsbereich von 1.10^{-16} bis 1.10^{-14} maximal steigert und in höheren Konzentrationen, in jedem Fall von 1.10^{-10} aufwärts, hemmt. Die Dijodtyrosinwirkung müßte also, falls ein Antagonismus bestünde, in einem Konzentrationsbereich von 1.10^{-16} bis 1.10^{-14} die Oxydationen maximal hemmen und sie in höheren Konzentrationen steigern. Unsere Versuche haben ergeben, daß in dem Konzentrationsbereich von 1.10^{-16} bis 1.10^{-14} durch Dijodtyrosin die Oxydationen gehemmt werden. Die tiefsten Werte für die Sauerstoffzehrung liegen für den Kalbsmuskel bei 1.10^{-14} (27% Hemmung), beim Pferdemuskel bei 1.10^{-15} (21% Hemmung). Das sind aber die Konzentrationen, die beim Thyroxin maximal steigern. Demnach ist hier ein vollkommener Antagonismus der Dijodtyrosin- und Thyroxinwirkung vorhanden. Beim Frosch- und Kalbsmuskel fanden wir eine entgegengerichtete Wirkung auch noch z. T. bei mittleren Konzentrationen, bei denen das Thyroxin die Sauerstoffatmung bereits herabsetzt, das Dijodtyrosin sie dagegen steigert. In hohen Konzentrationen wirken beim Frosch und Kalb Thyroxin und Dijodtyrosin gleich, d. h. sie hemmen die Sauerstoffaufnahme. Man darf also hier nicht mehr von einem Antagonismus sprechen, wohl würde das in unseren Versuchen bei Pferdemuskulatur zutreffen, bei der die Sauerstoffwerte durch das Dijodtyrosin erhöht sind.

Versuchsserie II.

In den folgenden Versuchen wurde mit Wasser ausgewaschene Skelettmuskulatur vom Kaninchen verwendet. Derart vorbehandelte Muskulatur verbraucht keinen Sauerstoff mehr, weil keine Brennstoffe im Gewebe mehr vorhanden sind. Diese sind durch das Auswaschen entfernt worden. Fügt man Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure — in Form ihrer Natriumsalze — dem Gewebe zu, so antwortet der Muskel mit einer Sauerstoffzehrung, die auf Zusatz von Bernsteinsäure besonders stark ist und die auf die Oxydation der zugesetzten Verbindung zu beziehen ist.

Der Einfluß des Dijodtyrosins auf die Oxydation der Bernsteinsäure ist aus den in Tabelle 2 zusammengefaßten Versuchen zu ersehen.

Tabelle 2

Ausgewaschener Muskel, Kaninchen

Bernsteinsäurezusatz

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g u. Std.		0_2 : % v. Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
Kontrolle	398	312	100	100	100
1.10^{-20}	330	290	83	93	88
1.10^{-19}	340	255	85	82	84
1.10^{-18}	384	281	97	90	94
1.10^{-17}	346	278	87	89	88
1.10^{-16}	337	265	85	85	85
1.10^{-15}	342	256	86	83	84
Kontrolle	584	323	100	100	100
1.10^{-14}	460	242	79	75	77
1.10^{-13}	585	236	100	73	87
1.10^{-12}	576	258	99	80	90
1.10^{-11}	499	268	86	83	85
1.10^{-10}	406	274	70	85	78
1.10^{-9}	506	291	87	90	89
Kontrolle	507	310	100	100	100
1.10^{-9}	430	282	85	91	88
1.10^{-8}	461	263	91	85	88
1.10^{-7}	477	276	94	89	92
1.10^{-6}	389	236	77	76	77
1.10^{-5}	444	248	88	80	84
1.10^{-4}	449	285	89	92	91

Das Dijodtyrosin hat in allen Konzentrationen die Oxydation der Bernsteinsäure verschlechtert. Die stärkste Hemmung liegt nicht bei einer bestimmten Konzentration, sondern vielmehr bei den Verdünnungen von 1.10^{-13} bzw. 1.10^{-14} und 1.10^{-6}. Die beiden mit Skelettmuskulatur von zwei verschiedenen Kaninchen angestellten Versuche stimmen in ihrer Konzentrationsempfindlichkeit weitgehend überein.

Das gleiche gilt auch für die Versuche mit Hexosediphosphat (Tabelle 3). Wir sehen hier einen ausgesprochen mehrphasigen Reaktionsablauf. In der stärksten Verdünnung von 1.10^{-20} ist die Sauerstoffzehrung leicht herabgesetzt. Mit ansteigender Konzentration nimmt die Sauerstoffzehrung zu bis zu einem Maximum bei 1.10^{-17} mit einer durchschnittlichen Steigerung von 26%. Sie sinkt dann mit weiter ansteigender Konzentration ständig ab, bis bei einer Konzentration von 1.10^{-9} die niedrigsten Werte gefunden werden. Die Sauerstoffaufnahme ist hier gegenüber dem Kontrollversuch um rund 30% vermindert. Bei höheren Konzentrationen steigen die Sauerstoffwerte erneut an und gehen über die des Kontrollversuches hinaus.

Tabelle 3
Ausgewaschener Muskel, Kaninchen
Hexosediphosphatzusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.		O_2 : % v. Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
Kontrolle	96	112	100	100	100
1.10^{-20}	88	102	92	91	92
1.10^{-19}	97	119	101	106	104
1.10^{-18}	103	126	107	112	110
1.10^{-17}	119	143	124	127	126
1.10^{-16}	105	116	109	103	106
1.10^{-15}	110	114	115	102	108
Kontrolle	86	103	100	100	100
1.10^{-14}	88	104	103	101	102
1.10^{-13}	100	96	116	93	105
1.10^{-12}	77	88	89	86	88
1.10^{-11}	75	83	87	81	84
1.10^{-10}	73	76	85	74	80
1.10^{-9}	63	73	73	71	72
Kontrolle	84	98	100	100	100
1.10^{-9}	61	69	73	71	72
1.10^{-8}	76	83	90	85	88
1.10^{-7}	93	106	110	108	109
1.10^{-6}	88	107	104	109	107
1.10^{-5}	89	98	105	100	103
1.10^{-4}	86	95	102	97	100

Die Oxydation der Glyzerinphosphorsäure (Tab. 4) wird durch das Dijodtyrosin mit ansteigender Konzentration zunehmend gesteigert. Die maximale Wirkung liegt bei der Konzentration von 1.10^{-15}. Hemmungen der Sauerstoffaufnahme werden bei keiner Konzentration beobachtet.

Tabelle 4

Ausgewaschener Muskel, Kaninchen

Glyzerinphosphatzusatz

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g u. Std.		0_2 : % v. Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
Kontrolle	137	103	100	100	100
1.10^{-20}	133	108	97	105	101
1.10^{-19}	139	112	101	109	105
1.10^{-18}	149	114	109	111	110
1.10^{-17}	161	115	117	112	115
1.10^{-16}	165	112	120	109	115
1.10^{-15}	172	116	126	113	120
Kontrolle	129	160	100	100	100
1.10^{-14}	129	172	100	108	104
1.10^{-13}	142	175	110	109	110
1.10^{-12}	139	195	108	122	115
1.10^{-11}	134	187	104	117	111
1.10^{-10}	132	180	102	113	108
1.10^{-9}	123	176	96	110	103
Kontrolle	132	118	100	100	100
1.10^{-9}	126	—	96	—	—
1.10^{-8}	135	126	102	107	105
1.10^{-7}	147	119	111	101	106
1.10^{-6}	142	134	107	105	106
1.10^{-5}	139	131	105	111	108
1.10^{-4}	141	135	107	114	111

Besteht für die Atmung der ausgewaschenen Skelettmuskulatur nach Zusatz der Natriumsalze von Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure ein Antagonismus von Thyroxin und Dijodtyrosin? In Tabelle 5 sind die Werte für die Sauerstoffatmung unter der Einwirkung von Thyroxin und Dijodtyrosin bei Zusatz von Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat gegenübergestellt. Die Thyroxinwerte sind der Arbeit von D i c k e l entnommen. Bei der Oxydation der Bernsteinsäure sind Dijodtyrosin und Thyroxin in dem Konzentrationsbereich von 1.10^{-20} bis 1.10^{-10} Antagonisten, indem das Thyroxin die Oxydation von Bernsteinsäure fördert

und das Dijodtyrosin sie hemmt; in höheren Konzentrationen sind beide Stoffe dagegen Synergisten, da sie die Sauerstoffaufnahme herabsetzen.

Beim Abbau der Hexosediphosphorsäure wirken beide jodhaltigen Schilddrüsenstoffe bis zu der Konzentration von 1.10^{-8} synergisch und nur in den höheren Konzentrationen von 1.10^{-7} bis 1.10^{-5} antagonistisch. Das Thyroxin hemmt hier die Oxydation der Hexosediphosphorsäure, das Dijodtyrosin fördert sie.

Auch bei der Oxydation der Glyzerinphosphorsäure fällt die maximal steigernde Konzentration des Thyroxins mit der am stärksten fördernden Konzentration von Dijodtyrosin zusammen (1.10^{-16}). Also besteht auch hier kein Antagonismus der Dijodtyrosin- und Thyroxinwirkung.

Tabelle 5

Ausgewaschener Muskel, Kaninchen

Versuchsanordnung	a		b	
	Bernsteinsäure		Hexosediphosphorsäure	
	Thyroxin	Dijodtyrosin	Thyroxin	Dijodtyrosin
1.10^{-20}	101	88	101	92
1.10^{-19}	106	84	103	104
1.10^{-18}	111	94	105	110
1.10^{-17}	122	88	116	126
1.10^{-16}	156	85	137	106
1.10^{-15}	125	84	114	108
1.10^{-14}	123	77	99	102
1.10^{-13}	121	87	97	105
1.10^{-12}	116	90	89	88
1.10^{-11}	114	85	84	84
1.10^{-10}	105	78	82	80
1.10^{-9}	90	89	76	72
1.10^{-8}	77	88	75	88
1.10^{-7}	75	92	75	109
1.10^{-6}	64	77	73	107
1.10^{-5}	61	84	67	103

Versuchsserie III.

Die folgenden Versuche wurden mit Lebergewebe angestellt (Tabelle 6). Die Versuchsergebnisse mit Skelettmuskulatur dürfen nicht ohne weiteres auf die übrigen Organe übertragen werden, weil jedes Organ in seinen Stoffwechselleistungen von einem anderen abweicht. Besonders stark sind die Unterschiede

zwischen dem Verhalten von Leber und Skelettmuskulatur. Der Skelettmuskel verbrennt vorwiegend Kohlenhydrate, die Leber dagegen Nichtkohlenhydrate, z. B. Phosphatide, Aminosäuren usw. Die Stoffwechselwirkung von Arzneistoffen wird sich demgemäß an der Leber anders auswirken als am Muskel.

Tabelle 6

Leber, ohne Zusatz

Versuch 1: Hund, Versuch 2: Kaninchen

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g u. Std.		0_2 : % v. Kontrollvers.		
	1	2	1	2	Mittel
Kontrolle	122	206	100	100	100
1.10^{-20}	150	202	124	98	111
1.10^{-19}	160	213	131	103	117
1.10^{-18}	158	235	130	114	122
1.10^{-17}	169	213	139	103	121
1.10^{-16}	142	240	116	116	116
1.10^{-15}	142	222	116	108	112
Kontrolle	107	251	100	100	100
1.10^{-14}	92	214	86	85	86
1.10^{-13}	113	240	106	95	100
1.10^{-12}	119	262	111	104	108
1.10^{-11}	130	273	121	109	115
1.10^{-10}	108	237	101	94	98
1.10^{-9}	129	234	121	93	107
Kontrolle	120	230	100	100	100
1.10^{-9}	148	213	123	93	108
1.10^{-8}	153	251	127	109	118
1.10^{-7}	169	263	141	114	128
1.10^{-6}	161	262	134	114	124
1.10^{-5}	158	254	132	110	121
1.10^{-4}	153	246	127	107	117

Beim Muskelgewebe überwiegt vollkommen der hemmende Einfluß des Dijodtyrosins, beim Lebergewebe tritt er nur bei der Konzentration von 1.10^{-14} auf. Die Leberatmung reagiert auf das Dijodtyrosin in fast vollkommen entgegengesetzter Richtung wie die Muskelatmung. Den starken Hemmungen der Sauerstoffzehrung beim Skelettmuskel entsprechen starke Förderungen der Sauerstoffaufnahme beim Lebergewebe. Die Wirkungskurve des Dijodtyrosins beim Lebergewebe zeigt einen mehrphasigen Verlauf. Es stellen sich drei Maxima ein, die bei der Hundeleber bei der Konzentration von 1.10^{-17} (39% Steigerung) bis 1.10^{-11} (21% Steigerung) und 1.10^{-7} (41% Steigerung)

liegen. Bei Kaninchenleber sind die Ausschläge nicht so groß. Die maximal fördernden Konzentrationen stimmen jedoch mit denen der Hundeleber ziemlich genau überein.

Von einem Antagonismus des Thyroxins und Dijodtyrosins kann bei der Leberatmung bei starken Verdünnungen keine Rede sein, wohl aber bei höheren Konzentrationen, in denen das Thyroxin hemmt und das Dijodtyrosin fördert.

Versuchsserie IV.

Die Einwirkung des Dijodtyrosins auf den Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe ist, wie aus Tabelle 7 hervorgeht, besonders in stärkeren Verdünnungen sehr stark. Das Wirkungsbild des Dijodtyrosins ist beim Herzmuskel von Hund und Schaf gleich. Der Kurvenverlauf ist wellenförmig. Es stellen

Tabelle 7

Herz, Glukosezusatz

Versuch 1: Hund, Versuch 2: Schaf, Versuch 3: Pferd

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 : % v. Kontrollvers.		
	1	2	3	1	2	3
Kontrolle	211	247	153	100	100	100
1.10^{-20}	168	207	—	80	84	—
1.10^{-19}	186	182	149	88	74	97
1.10^{-18}	205	198	169	92	80	110
1.10^{-17}	197	220	195	93	89	127
1.10^{-16}	176	224	169	83	91	110
1.10^{-15}	162	176	156	77	71	102
Kontrolle	207	226	190	100	100	100
1.10^{-14}	185	207	189	90	92	99
1.10^{-13}	258	219	178	125	97	94
1.10^{-12}	227	232	210	110	103	110
1.10^{-11}	245	238	216	118	105	114
1.10^{-10}	217	251	186	105	112	98
1.10^{-9}	191	195	179	92	86	94
Kontrolle	210	218	151	100	100	100
1.10^{-9}	193	189	143	92	86	95
1.10^{-8}	193	213	149	92	98	99
1.10^{-7}	195	204	154	93	95	102
1.10^{-6}	201	212	162	96	97	107
1.10^{-5}	182	208	142	87	96	94
1.10^{-4}	179	212	153	85	97	101

sich drei Maxima und Minima der Sauerstoffwerte ein. Das erste Minimum liegt bei der Verdünnung von 1.10^{-20} bzw. 1.10^{-19}, das zweite bei der Konzentration 1.10^{-15} und das dritte bei 1.10^{-9}. Die zwischen diesen Konzentrationen liegenden Verdünnungen haben den Sauerstoffverbrauch gesteigert, ihn aber nur in den mittleren Konzentrationen gegenüber dem Kontrollversuch vermehrt. Die maximal hemmende Konzentration von 1.10^{-15} bei Hund und Schaf entspricht einer maximal steigernden Konzentration des Thyroxins. Das Thyroxin und das Dijodtyrosin sind also in starken und mittleren Verdünnungen Antagonisten, nicht jedoch in höheren Konzentrationen, wo beide Verbindungen in der gleichen Richtung wirksam sind und beide den Sauerstoffverbrauch hemmen. Das Thyroxin übertrifft hier das Dijodtyrosin erheblich. Der Glukoseabbau durch Pferdeherz verhält sich dem Dijodtyrosin gegenüber anders. Das Dijodtyrosin senkt hier den Sauerstoffverbrauch erheblich weniger. Die meisten Konzentrationen sind wirkungslos; bei einigen Verdünnungen (1.10^{-17}, 1.10^{-11} und 1.10^{-6}) sind die Sauerstoffwerte, — besonders stark bei der Konzentration 1.10^{-17} — gesteigert. Es sind das die Konzentrationen, bei denen auch bei Schaf und Hund die Sauerstoffwerte besonders hoch liegen. Der Kurvenverlauf ist bei allen untersuchten Tieren gleich, nur sind die Werte bei Hund und Schaf gegenüber den Kontrollversuch stärker gesenkt als beim Pferd.

Versuchsserie V.

Einen vollkommenen Antagonismus der Thyroxin- und Dijodtyrosinwirkung haben wir bei der Glukoseoxydation durch Hirngewebe zu verzeichnen, wie die Versuche der Tabelle 8 ganz besonders deutlich zeigen. Mit ansteigender Dijodtyrosinkonzentration geht die Sauerstoffaufnahme ständig herunter. In Versuch 1 ist der tiefste Wert bei der Verdünnung 1.10^{-14} erreicht, in Versuch 2 bei 1.10^{-17}. Das sind die Konzentrationen, bei denen unter der Thyroxinwirkung die Sauerstoffwerte besonders hoch sind. Von der Verdünnung 1.10^{-10} an steigt die Sauerstoffzehrung mit zunehmender Dijodtyrosinkonzentration steil an. Bei der höchsten von uns verwendeten Konzentration von 1.10^{-4} sind die Sauerstoffwerte um 35 bzw. 43% erhöht. Unter der Thyroxinwirkung dagegen tritt bei der gleichen Konzentration eine Hemmung von der gleichen Größenordnung auf.

Tabelle 8

Hirn, Hund, Glukosezusatz

Versuchs-anordnung	cmm 0_2 pro g u. Std.		0_2 : % v. Kontrollvers.	
	1	2	1	2
Kontrolle	168	195	100	100
1.10^{-20}	152	197	91	101
1.10^{-19}	146	185	87	95
1.10^{-18}	162	181	97	93
1.10^{-17}	148	160	88	82
1.10^{-16}	149	172	89	88
1.10^{-15}	150	187	89	96
Kontrolle	159	182	100	100
1.10^{-14}	132	177	83	97
1.10^{-13}	—	183	—	101
1.10^{-12}	143	188	90	103
1.10^{-11}	147	184	93	101
1.10^{-10}	166	197	104	108
1.10^{-9}	175	209	110	115
Kontrolle	165	163	100	100
1.10^{-9}	186	187	113	115
1.10^{-8}	201	191	122	117
1.10^{-7}	207	212	125	130
1.10^{-6}	212	215	128	132
1.10^{-5}	214	225	130	138
1.10^{-4}	223	233	135	143

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von Dijodtyrosin, das nach Abelin ein Antagonist des Thyroxins ist, auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe untersucht. Es zeigte sich, daß die Abelin'sche Auffassung für eine Reihe von biologischen Oxydationsvorgängen besonders in stärkeren Verdünnungen des Dijodtyrosins volle Gültigkeit besitzt. Besonders hervorzuheben ist der vollkommene Antagonismus zwischen Dijodtyrosin und Thyroxin bei der Oxydation der Glukose durch Hirngewebe. Das Thyroxin steigert hier den Sauerstoffverbrauch, wie überhaupt bei allen biologischen Oxydationen maximal in einem Konzentrationsbereich von 1.10^{-16} bis 1.10^{-14} und setzt ihn bei ansteigender Konzentration zunehmend herab. Das Dijodtyrosin verhält sich hier genau umgekehrt. Es steigert bzw. hemmt die Glukoseoxydation, während das Thyroxin sie herabsetzt bzw. anregt. Bei der Oxydation der Bernsteinsäure durch Skelettmuskulatur ist das Dijodtyrosin nur in starken Verdünnungen ein Antagonist des Thyroxins, nicht aber in hohen Konzentrationen. Beim Abbau der Hexosediphosphorsäure liegen die Verhältnisse umgekehrt. In dem Konzentrationsbereich von 1.10^{-20} — 1.10^{-9} besteht eine nahezu vollständige Uebereinstimmung der Dijodtyrosin- und Thyroxinwirkung. Ein Antagonismus tritt nur bei den höheren Konzentrationen von 1.10^{-8} — 1.10^{-5} ein. Der Abbau der Glyzerinphosphorsäure wird durch Dijodtyrosin bei allen Konzentrationen gesteigert. Die Leberatmung, Muskelatmung und der Glukoseabbau durch Herzmuskel läßt keinen klaren Antagonismus der beiden Schilddrüsenstoffe erkennen. Je nach der Konzentration sind das Thyroxin und Dijodtyrosin Synergisten oder Antagonisten. Jedenfalls entspricht der maximal steigernden Thyroxinkonzentration eine maximal hemmende Konzentration des Dijodtyrosins. Der Reaktionsablauf ist bei der Atmung von Leber, Muskel und Herz ausgesprochen mehrphasig, d. h. es treten mehrere Maxima und Minima der Sauerstoffwerte auf, die sich selbst bei artverschiedenen Tieren in dem gleichen Konzentrationsbereich einstellen.

Lebenslauf.

Am 9. 8. 1910 wurde ich als Sohn des Reichsbahnamtmanns Heinrich Eucker und seiner Gemahlin Lina geb. Reis, zu Laasphe, Kreis Wittgenstein, geboren. Volkschule und Oberrealschule besuchte ich zunächst in Weidenau an der Sieg, dann in Unna/Westf., wo ich Ostern 1929 mein Zeugnis der Reife erhielt. Sommer 1929 begann ich mein zahnmedizinisches Studium an der Universität Münster und machte dort mein Physikum im Herbst 1931. Meine klinischen Semester erledigte ich in Graz, Halle und Münster. Dort bestand ich am 28. November 1933 mein zahnärztliches Staatsexamen.

Hugo Eucker.